

UNIVERSITÉ PARIS-V
U.E.R. COCHIN - PORT ROYAL

Année 1971

N°

121

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Norbert NDONG

Né le 11 Juillet 1939 à Nionie Libreville (Gabon)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES SYNDROMES DE CUSHING
DE CERTAINS CANCERS DU PANCRÉAS

Président de Thèse : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

UNIVERSITÉ PARIS-V

U.E.R. COCHIN - PORT ROYAL

Année 1971

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Norbert NDONG

Né le 11 Juillet 1939 à Nionie Libreville (Gabon)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SYNDROMES DE CUSHING DE CERTAINS CANCERS DU PANCRÉAS

Président de Thèse : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)



UNIVERSITE DE PARIS V
U.E.R. COCHIN PORT ROYAL
=====

ANNEE 1971

N°

T H E S E
pour le
D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(diplôme d'Etat)
par

Norbert NDONG
Né le 11 juillet 1939 à NIONIE LEBREVILLE (Gabon)

Présentée et soutenue publiquement le

1971

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SYNDROMES DE CUSHING
DE CERTAINS CANCERS DU PANCREAS

PRESIDENT : Professeur BRICAIRE - Professeur

VU le DOYEN

orbert NDONG

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SYNDROMES DE CUSHING

DE CERTAINS CANCERS DU PANCREAS

JE DEDIE CE TRAVAIL

A ceux mes Parents

A ma famille

A ma Femme

A mes Enfants

A mes Amis

- Ma tendresse

- Mon affection

- Ma gratitude

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE
de l'hôpital COCHIN, qui m'a fait
l'honneur de diriger mon travail et
d'accepter la présidence de cette
Thèse ; qu'il trouve ici l'expression
de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Paul ROUGE,
Chirurgien de l'hôpital de SENLIS
à qui je dois la perfection de mon
travail

A Monsieur BOUCHEZ, Directeur
et Monsieur BIS, Econome de l'hôpital
de SENLIS, qui ont facilité l'exécution
de cette thèse

I. INTRODUCTION

Depuis qu'en 1900, ASKANAZY avait décrit un syndrome d'obésité avec ostéoporose, hypertension, insuffisance génitale, hypertrichose faciale, et troubles biochimiques alors limités à une hyperglycémie et à un diabète discret, les progrès effectués tant en hormonologie qu'en examens de laboratoire ont permis de déceler les plus fines caractéristiques du syndrome que CUSHING en 1932 attribua à un adénome basophile de l'hypophyse. On constata alors que le syndrome peut se réaliser dans des circonstances anatomocliniques fort diverses dans lesquelles ni la tumeur hypophysaire, ni la tumeur corticosurrénale, ne sont pas indispensables. Tout se résume en fait en une hypersécrétion, primitive ou secondaire, de la corticosurrénale, et c'est ainsi que l'on a été amené à concevoir la notion d'un hypercorticisme paranéoplasique, annonçant ou accompagnant une tumeur maligne.

Or, le fait curieux a été que ce cancer peut occuper des localisations fort différentes; hypophyse, corticosurrénale, certes, mais aussi bien, et surtout, le poulmon, l'appareil digestif, le thymus, la thyroïde, le sein, l'utérus, l'ovaire, la prostate. Il n'est pas jusqu'aux hémopathies malignes qui ne puissent éventuellement s'accompagner d'une symptomatologie d'hypercorticisme.

Parmi les viscères abdominaux, le pancréas, qui déjà à lui seul est à l'origine d'une riche symptomatologie hormonale, figure en bonne place sur la liste des localisations de tumeur maligne susceptibles de donner lieu à un syndrome de CUSHING. Localisation qui nous intéresse plus particulièrement, étant donné nos études plus spécialement chirurgicales et nous nous sommes demandé comment il fallait concevoir ces hypercorticismes susceptibles d'annoncer ou d'accompagner l'évolution d'un cancer du pancréas.

D'emblée, le problème apparaît très complexe ; d'abord, nous venons de le dire, parce que la localisation du cancer paraît moins importer, dans l'apparition de l'hypercorticisme, que sa réalité même, comme si le processus néoplasique par lui-même créait les conditions propres à une hypersécrétion cortico-surrénale ; ensuite, parce qu'à l'intérieur même des cancers pancréatiques avec manifestations Cushingoïdes, on trouve également de profondes différences : certains se sont développés à partir du tissu langerhansien, mais non tous.

Il faut reconnaître que rares sont les cas publiés à ce jour qui illustrent cette association de cancer pancréatique syndrome de Cushing. Mais il est permis de se demander si cette rareté est réelle, ou si elle n'est qu'apparente, provenant d'une méconnaissance soit de certains hypercorticismes demeurés discrets, plus biologiques que cliniques, soit de certaines évolutions fatales, sans vérification anatomique, et dans lesquelles le cancer du pancréas n'a pas pu être diagnostiqué.

Toujours est-il que la question apparaît des plus intéressante tant sur le plan pratique, la réalité, la fréquence, les conditions d'apparition de cette association, les moyens de la déceler précocement et avec certitude, que sur le plan dogmatique, la physiopathogénie du double syndrome soulevant encore bien des discussions.

Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons adopté et suivi le plan de travail que voici :

- Un "Historique" nous permettra de suivre au cours de ces dernières décennies et la publication d'observations, et la formulation des hypothèses pathogénique qu'elles ont suscité au fur et à mesure que se précisaient nos connaissances hormonologiques ;
- ces cas publiés nous permettront de préciser les circonstances étiologiques d'apparition, fréquence (ou rareté) parmi les diverses causes de Cushing ; sexe, âge, nature du cancer du pancréas, ordre chronologique de la succession des faits ;
- Nous ferons alors une étude clinique de cet hypercorticisme paranéoplasique ;
- nous terminerons par une discussion pathogénique afin de mieux comprendre les relations de causalité entre les deux affectations, hypercorticisme d'une part, cancer du pancréas d'autre part.

II. HISTORIQUE

Il est intéressant de rappeler que lorsqu'en 1869, LANCERHANS identifia, le premier, de petits îlots de cellules pancréatiques qui prirent par la suite son nom, il ne leur attribua aucune fonction particulière. Il fallut de longues recherches et bien des années pour que l'on reconnaisse que ces cellules dont le total est de l'ordre d'un gramme par 60-100 grammes d'organe, sont la source de deux hormones majeures, l'insuline et le glucagon, et de plus sont susceptibles en subissant des modifications hyperplasiques ou néoplasiques de provoquer différentes variétés de syndrome de ZOLLINGER-ELLISON, hypoglycémie isolée, syndrome carcinoïde, enfin syndrome de CUSHING, ou hypercorticisme. Toute une pathologie pancréatique se développa à partir, en particulier, de la prolifération maligne des cellules de Langerhans.

Pour le cas particulier d'une expression d'hypercorticisme de ces cancers pancréatiques il semble que ce soit à HURST-BROWN, en 1928, que l'on doive la première description d'hypercorticisme paranéoplasique, par hyperplasie simple des surrénales, comme dans la maladie de Cushing. dans le cas particulier du cancer du pancréas, il faut rappeler le cas princeps de E.J. KEPLER, cité par DE GENNES, BRICAIRE et LEPRAT en 1962. LETCHIE et SCOTT en 1942, MULLGREEN en 1945, CROOKER en 1946, ont observé des malades porteurs et de cancer pancréatique, et d'un syndrome de Cushing.

Le Cas rapporté en 1950 par DEL CASTILLO, TRUCCO et MANZUOLI parait être le cinquième. Il s'agissait d'une femme de 38 ans présentant depuis quelques mois un oedème palpébral, une polydipsie avec boulimie, faciès lunaire, obésité, dyspnée d'effort, hypertension artérielle, bientôt hypertrichose, hyperménorrhée. La palpation abdominale est douloureuse, le foie est augmenté de volume. L'Etat s'aggrave rapidement, se complique de crises de sueur, de diarrhée graisseuse qui évoque une atteinte pancréatique. Mais ni la radiographie ni le tubage duodénal n'apportent de précision. Une radiothérapie hypophysaire est sans effet, et la malade meurt dans le collapsus. C'est la vérification qui montre une augmentation de volume des deux surrénales, une hépatomégalie mais surtout une prolifération adénomateuse tumorale, permet tant de conclure à un adénocarcinome insulaire avec métastase hépatique et adénome basophile de l'hypophyse. Le syndrome de Cushing pouvait être retenu d'après les altérations métaboliques, hydroélectrolytiques, hématalogiques, et histopathologiques des surrénales.

ROSENBERS en 1956 apporte le cas d'une femme de 40 ans présentant successivement de l'hirsutisme, des oedèmes généralisés précédés de céphalées, dysurie, pyurie. Actuellement le tableau est nettement Cushingoïde, toutefois sans hypertension artérielle. Le syndrome biologique consiste en hypokaliémie, alcalose ; un rétropneumopéritoine donne une image en faveur d'une tumeur surrénale, qui à l'intervention se révèle être une tumeur centrale du pancréas. Les suites opératoires sont perturbées, malgré antibiotiques et corticoïdes, et le décès survient au cinquième jour. A la vérification, les surrénales sont hyperplasiées mais non tumorales et au niveau du pancréas ; cancer insulaire du corps, avec métastases hépatiques. La mort est survenue par pancréatite aiguë post-opératoire.

L'année suivante, en 1957, VARAS E. ARMANDO cite le cas d'un homme de 34 ans chez qui apparaissent tous les éléments d'une maladie de Cushing.

L'urée sanguine est à 0,95 ; la glycémie à 1 g 50, les protides à 48 g. Une pyélographie révèle une image arrondie dans le lobe surrénal gauche. Une épreuve de frénation hypophysaire fait porter le diagnostic de maladie de Cushing par tumeur hyperfonctionnelle. un collapsus cardio-vasculaire emporte la malade. La vérification montre un important basophilisme hypophysaire sans tumeur, une tuméfaction de la surrénale gauche, mais surtout un pancréas occupé pour les trois quarts par du tissu tumoral dont des métastases sont trouvées en forme de nodules sur le coeur, les troncs veineux et artériels brachiocéphaliques. Pour ARMANDO, le cancer du pancréas a pu être primitif, entraînant secondairement un hypercorticisme à considérer comme un syndrome d'adaptation de SELYE.

En 1959, BOURGEOIS et ses collaborateurs apportent ce qu'ils pensent être le huitième cas publié : une femme de 62 ANS a d'abord consulté pour "coliques hépatiques", traitées par une cholécystectomie permettant d'affirmer alors l'intégrité du foie et du pancréas. Dix huit mois plus tard, infarctus, et quelques temps après se constitue un syndrome complexe d'obésité, tachycardie et palpitations, bouffées de chaleur, douleurs épigastriques, et surtout sous-costales droites sans hépatomégalie ni perception de tumeur. Les symptômes s'aggravent, réalisant un authentique CUSHING biologiquement vérifié. La selle turcique reste normale, les surrénales semblent hypertrophiées. La mort survient dans un état de torpeur profonde. La vérification devait montrer une surrénale hypertrophiée au niveau de la corticale, l'autre étant atrophiée, une hypophyse non tumorale mais avec par places un aspect de cellules de Crooke très spécifique de Cushing ; enfin au niveau du pancréas un épithélioma langerhansien, donc découvert post-mortem alors qu'un syndrome d'hypercorticisme clinique et biologique s'était institué dans les dernières semaines de la vie.

La même année 1959, BALLS apporte le cas d'une femme de 36 ans présentant un syndrome de Cushing avec élimination urinaire des 17-cétostéroïdes.

de 28,1 mg/24 heures, corticoïdes augmentées, glycémie à 30 mg/100 ml ; le diagnostic pré-opératoire avait été tumeur prérénale. A l'intervention on trouve un carcinome langerhansien du pancréas, la coloration pour les cellules alpha et beta est négative ; il existe une hyperplasie surrénale bilatérale.

La question devient à l'ordre du jour, comme le montre en 1960 l'étude de P. THIBAUT consacrée aux manifestations paranéoplasiques des affections malignes : et le syndrome de Cushing d'une part, et le cancer du pancréas d'autre part, y figurent. La même année 1960, FARRANT & INSLEY publient le cas d'un homme de 47 ans chez qui existe un syndrome de Cushing avec diabète, une excrétion urinaire de 134/24 heures de 17-oxy-cétostéroïdes, 59 mg/24 heures de 17-cétostéroïdes, aldostérone 16 microgr/24 heures, la normale étant 20 microg/24 h. Il existait un cancer langerhansien du pancréas.

Toujours en 1960, CROSHIER & THIERMANS Citent trois cas d'alcalose avec hypokaliémie au cours de l'évolution de cancers, et avancent l'hypothèse d'un hypercorticisme. Nous verrons plus loin qu'à coté du Cushing clinique évident, des formes latentes biologiques, peuvent accompagner l'évolution néoplasique, quelqu'en soit le siège, pancréas compris.

Un cas de pancréatite récidivante avec syndrome de CUSHING chez un homme de 35 ans s'il ne se rattache qu'indirectement à notre sujet, illustre cependant comme le montrent J.C. BERNARD HUGONOT et ses collaborateurs, une chaîne pathogénique analogue le lien physiopathologique entre l'atteinte hypophyso-surrénalienne et l'affectation pancréatique étant non pas endocrinien mais vagosympathique.

J. CAMBIER en 1961 réunit les notions du moment concernant les syndromes d'hypercorticisme surrénal paranéoplasique ; BOUDIN de son côté publie la même année une monographie consacrée aux "syndromes paranéoplasiques" ;

Le Cushing y figure en bonne place.

BENIATAIA toujours en 1961 fait le point, dans sa thèse soutenue à PARIS, de la question "hypercorticisme et cancer du pancréas". PREMONT, HELP montrent comment la fonction pancréatique peut être modifiée par les corticoïdes : ce serait là un argument en faveur, au moins dans certains cas, de la primauté de l'hypercorticisme entraînant des lésions langerhansiennes toujours susceptibles de dégénérer ; la plupart des auteurs admettant d'ailleurs plus volontiers la succession inverse.

MEADOR, LIDDLE et ISLAND en 1962 encore décrivent le cas d'une femme de 47 ans présentant un syndrome de Cushing avec hypoglycémie, syndrome de ZOLLINGER-ELLISON, une ACTH-émie très augmentée à 13 mU/100 ml (normale : 0,5 au plus) ; les 17-OHCS urinaires étaient à 21-41 ng/24 heures, la Kaliémie à 2.0 - 3.8 mEq/litre. Il existait un carcinome langerhansien du pancréas. Les symptômes Cushingoïdes et l'hypokaliémie ont disparu après surrénalectomie.

En 1962 toujours, L. DE GENIES, H. BRICAIRE et J. LEPRAT ont fait paraître une étude détaillée des syndromes endocriniens paranéoplasiques, avec une large place aux hypercorticismes des cancers viscéraux, pancréatiques compris. LIDDLE, ISLAND et MEY en 1963, insistent sur le fait qu'un syndrome de Cushing peut apparaître au cours de cancers non hypophysaires. De 1964 date le cas rapporté par HALLWRIGHT, NORTH et REID, concernant une femme de 32 ans, chinoise, atteinte d'un syndrome de Cushing typique, tant clinique que biologique, rétrocedant après surrénalectomie bilatérale. Les glandes étaient normales. Mais quelques mois plus tard apparaissent une pigmentation mélanique, un ictère par rétention, des métastases cutanées de type carcinomateux indifférencié. Une intervention permet de découvrir un cancer de la tête du pancréas avec de très nombreuses métastases,

, toutes les formations tumorales, tant primitives que secondaires, donnant un aspect histologique évoquant un carcinome ; les extraits tumoraux avaient une forte activité ACTH : 60 mU et 200.000 ISE pour 100 g de tissu frais. La tumeur n'a pas stimulé l'hypophyse, mais sa sécrétion de substances ACTH-like a agi sur les surrénales et réalisé l'hypercorticisme.

SAYLE en 1965 cite deux cas :

Une femme de 62 ans présentant un syndrome de Cushing, de la diarrhée, des poussées congestives, un syndrome carcinomateux et une hypokaliémie ; la sécrétion urinaire des corticoïdes est augmentée : 17-cétostéroïdes 21,3mg/24 heures, la kaliémie est à 2,8 mEq ; la mort survient en six mois, on constate à la vérification une hyperplasie corticosurrénale mais pas de tumeur carcinomateuse ; l'image langerhansienne du pancréas est normale ;

Le second cas par contre, concernant une jeune fille de 15 ans avec syndrome de Cushing et hypokaliémie, augmentation de l'excrétion urinaire des cétos et hydroxystéroïdes, était porteuse d'une tumeur langerhansienne pancréatique de 34 grammes ; le diagnostic pré-opératoire avait été cancer corticosurrénal. LAW en 1965 considère qu'il s'agit de la production ectopique de diverses hormones, dont l'ACTH par un cancer langerhansien du pancréas. Cliniquement on notait un syndrome de Cushing, une pigmentation sombre en tâches dispersées sur tout le corps, un syndrome de ZOLLINGER ELLISON avec hypersécrétion gastrique (présence dans le tissu tumoral de grandes quantités de gastrine) diarrhée, hypokaliémie, ulcères duodénaux multiples. L'ACTH-émie était très augmentée, à 1,2 mU/ml avec une élimination urinaire de 17 cétostéroïdes de 16/54 mg ; un dosage d'ACTH dans le tissu tumoral a donné 1,3 mU/mg ; Il s'agissait en effet d'un carcinome langerhansien du pancréas et d'une hyperplasie corticosurrénale bilatérale ; le tissu tumoral contenait en outre de grandes quantités de gastrine.

LIDDLE, GIVENS, NICHOLSON & ISLAND en 1965 traitent dans son ensemble ce qu'ils appellent le syndrome ectopique ACTH, l'hormone corticotrope pouvant être sécrétée à partir de foyers tumoraux extra-surrénaux. C'est à l'hypercorticisme paranéoplasique que S. HANZEE en 1966 consacre une étude biochimique et morphologique. VORREIER constate la présence d'un principe antidiurétique dans certains extraits de tumeur maligne ; O'NEAL dans un exposé physiopathologique des différents syndromes de CUSHING, envisage comme source d'hypersecrétion hormonale responsable de l'hypercorticisme la cellule de CROCKE, cellule hypophysaire basophile, les tumeurs corticosurrénales sécrétantes, les cancers bronchopulmonaires et médiastinaux, les phéochromocytomes surrénaux, les cancers de la prostate, les carcinoïdes intestinaux et bronchiques, les tumeurs malignes de la parotide, enfin les cancers langerhansiens pancréatiques. Il conclut au dénominateur commun de tous les syndromes de CUSHING, et qui est une sécrétion excessive par la corticosurrénale, de corticostéroïdes, qu'il s'agit d'une prolifération tumorale in situ, ou de tumeurs hypophysaires, ou encore extra-hypophysaires et extra-corticosurrénales, mais avec sécrétion hormonale ACTH-like. On peut prévoir maintes difficultés dans le diagnostic étiologique de ces maladies de CUSHING et par voie de conséquence la diversité des mesures thérapeutiques à leur appliquer avec efficacité.

M.E. LEVIN, en 1968 également, a passé en revue les syndromes endocriniens susceptibles de s'associer à un cancer langerhansien du pancréas : il peut s'agir au départ de tumeurs par cellules alpha, rares ; d'hyperplasie de cellules alpha, de tumeurs à cellules beta, du syndrome de ZOLLINGER - ELLISON, du syndrome de l'adénomatose endocrinienne multiple, dit parfois de WERNER. Mais il faut également compter, poursuit LEVIN, avec l'hypersecrétion d'hormone par des tumeurs aberrantes d'origine langerhansienne, et réalisation du syndrome de CUSHING, du syndrome carcinoïde.

Tout récemment enfin, nous relevons l'observation japonaise de K. OGATA, concernant un syndrome de CUSHING provoqué par un cancer pancréatique, et l'exposé de BRUN, REVOL & QUENEAU sur les cancers bronchopulmonaires avec hypercorticisme : travail qui nous intéresse au premier chef bien que concernant une autre localisation de la tumeur causale, par la notion récente d'hypercorticisme dégradé, qui doit échapper à maints observateurs, et peut rendre plus fréquents ces hypercorticismes paranéoplasiques considérés peut-être à tort comme exceptionnels en pathologie tumorale pancréatique.

III. ETUDE ETIOLOGIQUE

Fréquence : dans la mesure où l'appréciation de la fréquence des syndromes de Cushing dans le cancer du pancréas est réalisable, il apparaît que cette association est rare; qu'on l'envisage à partir des hypercorticismes révélateurs de cancer pancréatique, celui-ci pouvant d'ailleurs n'être qu'une découverte d'autopsie, ou qu'au contraire chez les porteurs de tumeurs pancréatiques malignes, on recherche les stigmates cliniques et biologiques d'un hypercorticisme.

En 1960, THIBAULT faisait une manière d'inventaire des manifestations paranéoplasiques susceptibles de s'associer à une tumeur maligne, indépendamment de sa nature et de sa localisation. Après les manifestations neurologiques, oculaires, musculaires, ostéo-articulaires et morphologiques, cutanées, il arrivait aux manifestations endocriniennes, au premier rang desquelles, pour la fréquence, se situent les formes thyroïdiennes : DE GENNES et BRICAIRE en 1956 avaient rapporté sept cas d'association Basedow cancer. Au second rang, THIBAULT cite le syndrome de CUSHING dont il collationne neuf cas d'hyperplasie corticosurrénale sans métastase vraie, mais aucun e concernait de localisation pancréatique de la tumeur primitive. Ce même auteur insiste sur les manifestations métaboliques, le CUSHING paranéoplasique comportant une hypokaliémie et une alcalose, parfois une hypersécrétion d'hormone antidiurétique.

THIBAUT conclut à la disparité des faits énumérés, sans autre point commun que d'être révélateurs, ou contemporains, d'une tumeur maligne. Il n'est pas impossible, pense-t-il, que les diverses manifestations paranéoplasiques relèvent de mécanismes distincts, ou que plusieurs mécanismes soient nécessaires pour aboutir à l'une d'entre elles : on aurait ainsi une explication de leur rareté peut-être plus apparente que réelle, car on ne les recherche pas systématiquement, mais non de leur existence qui demeure mystérieuse (1960).

L'année suivante, 1961, J.CAMBIER abordait le problème dans une perspective inverse, en partant des hypercorticisismes surrénaux et en recherchant la possible cause tumorale. Le trouble endocrinien qui se développe parallèlement à l'évolution d'un cancer viscéral, pulmonaire, pancréatique, thymique ou d'autres localisations, peut entraîner l'apparition d'un syndrome clinique voisin de celui qui caractérise la maladie de CUSHING. Mais il peut aussi évoluer essentiellement, voire exclusivement, sous la forme d'un syndrome biologique, dominé par l'alcalose et l'hypokaliémie. Les manifestations endocrinienne sont sous la dépendance d'une hyperplasie du cortex surrénal, et pratiquement jamais sous celle de métastase corticosurrénales secondaires à la tumeur maligne primitive.

Pour CAMBIER également, le siège de celle-ci est pulmonaire dans près de 50% des cas : 21 sur 45 observations. Au second rang, viennent les cancers du pancréas, dont une dizaine d'observations était connue en 1961 : dans cinq cas il s'agissait de tumeurs développées aux dépens des îlots de langerhans, sans qu'on observe d'hyperinsulinisme, ni de sécrétion gastrique excessive et ulcérogène telle qu'on l'observe dans le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON; dans les autres cas, le cancer avait eu pour point de départ le pancréas exocrine.

Dans leur étude publiée en 1962, DE GENIES, BRICAIRE et LEPART dressent comme suit par ordre de fréquence décroissante,

93 observations d'hypercorticisme paranéoplasique selon le siège de la tumeur maligne :

<u>Localisation de la tumeur</u>	<u>hypercorticisme : nombre</u>
Bronches	34
<u>Pancréas</u>	<u>12</u>
Thymus	10
divers	9
Voies digestives	6
Système nerveux central	4
Thyroïde	3
Ovaire	3
Prostate	1
Sein	1
Utérus	1

	93

Ainsi 12 fois sur 93, la tumeur maligne responsable d'un syndrome paranéoplasique à type d'hypercorticisme a connu une localisation pancréatique. Si les cas sont numériquement rares du fait même du caractère assez exceptionnel de l'association, ils sont fréquents dans l'ensemble de celle-ci. Avec la notion récente d'hypercorticisme "dégradé", nul doute que le nombre des cas n'augmente nettement.

Sexe : Tous les auteurs reconnaissent la prédominance du sexe féminin dans les CUSHING Paranéoplasiques ; sans tenir compte de la localisation de la tumeur primitive, disons selon la série de DE GENIES et BRICAIRE, que sur 93 cas on compte 45 femmes et 37 hommes, et 11 cas non précisés. Pour les tumeurs malignes pancréatiques avec hypercorticisme et sur 12 observations, nous trouvons 9 femmes, 2 hommes, et un cas non précisé.

CAMBIER écrit qu'une certaine prédisposition du sexe féminin apparaît pour le développement d'un hypercorticisme paranéoplasique. Pour le seul cancer pancréatique, la forme est représentée dans 80 pour 100 des cas ; alors que lorsque la

tumeur primitive est de localisation bronchopulmonaire, rarement observée chez la femme, on ne trouve plus que 30 % d'hypercorticisme paranéoplasique féminins. Pris dans son ensemble par DE GENIES et BRICAIRE, l'hypercorticisme associé à un cancer frappe le sexe féminin dans plus de 50 % des cas, ces auteurs soulignant cette prédominance dans 9 cancers du pancréas sur 11, alors que pour ces tumeurs ce sont surtout des hommes qui en sont trouvés porteurs. Il en est de même pour les carcinomes bronchiques, un tiers de femmes dans une variété tumorale surtout masculine : 12 femmes pour 19 hommes.

Age : Il semble que l'âge moyen pour l'association hypercorticisme tumeur maligne soit un peu plus élevé que pour les CUSHING non néoplasiques. Le maximum de fréquence se situe entre 40 et 50 ans ; mais à l'inverse, l'âge est si bas si l'on se réfère à celui de la tumeur associée : ce qui vaut surtout pour les cancers bronchopulmonaires, et aussi les cancers du pancréas.

Dans la série de 11 cas collationnés par DE GENIES et BRICAIRE les âges se répartissent comme suit :

25-29 ans	2 cas
30-39 ans	4 cas
40-49 ans	2 cas
Plus de 50 ans	3 cas

Ainsi trois malades présentant un CUSHING paranéoplasique et porteurs de cancer du pancréas avaient dépassé l'âge de 50 ans, et six avaient moins de 40 ans, alors que le cancer du pancréas est encore très rare à cet âge lorsque n'intervient pas d'hypercorticisme.

Nature du cancer pancréatique. On pouvait s'attendre à ce que ce soient les proliférations néoplasiques des cellules langerhansiennes, de sécrétion endocrine, qui constituent les tumeurs malignes pancréatiques susceptibles de s'accompagner d'un syndrome de CUSHING. C'est en effet le cas dans une proportion des deux tiers au moins des observations. Toutefois, il est surprenant de constater qu'un cancer du pancréas exocrine peut lui aussi s'associer à un hypercorticisme.

Comme toutes les localisations tumorales sont susceptibles de donner lieu à un tableau de CUSHING, on en arrive parfois à penser que c'est le processus cancéreux proprement dit qui est le responsable plus que la nature et l'activité sécrétrice du tissu proliférant. Cette hypothèse serait en quelque sorte étayée par le fait qu'on ne trouve pratiquement jamais de métastases corticosurrénales, mais une hyperplasie simple du cortex. DE GENNES et BRICAIRE s'insurgent contre la conception d'une simple coïncidence des faits d'association CUSHING-tumeur (ici pancréatique) ; hypothèse plausible seulement si entre le début clinique de l'hypercorticisme et l'apparition de la tumeur maligne il s'écoule un long délai, mais insoutenable dans la majorité des cas : dans les tumeurs pancréatiques, les carcinomes en cause étaient souvent de type langerhansien, et atteignaient des sujets de sexe et d'âge très inhabituels pour une tumeur maligne d'une telle localisation.

Si souvent, mais non toujours d'ailleurs, le cancer pancréatique est langerhansien, l'hypercorticisme lui aussi offre des caractères particuliers lorsqu'il peut être considéré comme paranéoplasique ;

-tout d'abord il peut n'être que biologique, nous y reviendrons à propos de son étude clinique ;

-mais surtout, le moment de sa constitution par rapport à l'évolution du cancer est variable. La succession des faits, CUSHING premier, tumeur découverte secondairement, ou à l'opposé cancer reconnu, et constitution ultérieure du Cushing, méritent attention et développement.

Succession des faits : La filiation chronologique des deux syndromes, cancer du pancréas, hypercorticisme, est parfois impossible à préciser, et tout se passe, dans un certain nombre de cas, comme si les deux ordres de manifestations s'extériorisaient simultanément. Il est plus exact de dire d'ailleurs qu'elles sont constatées lors d'un même examen, sans que leur date exacte de constitution en soit pour autant précisée.

Dans la grande majorité des cas de cancer du pancréas avec hypercorticisme, ce sont des signes biologiques évocateurs qui sont obtenus au premier bilan humoral pratiqué chez un sujet porteur de cancer.

Mais il peut aussi arriver que l'hypercorticisme soit le premier syndrome reconnu, le cancer étant découvert ultérieurement, au cours d'un examen clinique effectué quelques mois, quelques années plus tard.

Inversement, c'est au cours de l'évolution d'un cancer pancréatique reconnu que sont constatés des signes manifestes, cliniques, puis biologiques, d'un syndrome de CUSHING ; ordre chronologique considéré comme rare, intéressant au plus 20 % des cas d'association, et très rarement lorsqu'il s'agit de cancer pancréatique. Pourtant celui-ci a pu exceptionnellement n'être qu'une découverte nécropsique chez un sujet atteint de syndrome de CUSHING. Il semble que de tels faits concernant surtout les observations les plus anciennes, alors que l'hypercorticisme était moins systématiquement recherché par des dosages biochimiques alors inaccessibles. L'hypercorticisme paraneoplasique apparu secondairement à un cancer déjà identifié peut évoluer sur le mode chronique, ou marquer la phase terminale de l'évolution néoplasique.

IV - ETUDE CLINIQUE

A quelque moment qu'il se produise, ou qu'il soit diagnostiqué, l'hypercorticisme paranéoplasique peut être vrai c'est à dire à la fois clinique et biologique, ou purement biologique, ce que BRUN et REVOL nommaient tout récemment hypercorticisme dégradé.

Dans les formes "vraies", la symptomatologie clinique comporte comme classiquement une prise pondérale, particulièrement fréquente, qui ne suffit pas à entraver la tendance à la cachexie tumorale ; des phénomènes musculaires, intenses, à type de myasthénie, pouvant aller jusqu'à la pseudo-paralysie, et qui doivent se rattacher à l'hypokaliémie ; un diabète sucré grave, des signes non rares de polyurie et polydipsie, des oedèmes des membres inférieurs, une pygmentation, parfois des troubles psychiques, à type de désorientation, de confusion. Les autres signes de maladie de Cushing ne sauraient manquer : obésité dysharmonieuse, faciès lunaire, érythrose faciale, hypertension artérielle : tableau clinique qui sera d'autant plus complet que le sujet est plus jeune et que l'évolution concrète en permettra la totale réalisation.

La maladie de Cushing paranéoplasique connaît un particulier degré de gravité ; le pronostic est sombre, la survie brève, d'un an au plus, la thérapeutique usuelle évidemment mal efficace en cas de métastases. La radiothérapie hypophysaire, la surrénalectomie, sont difficilement tolérées.

BRUN & REVOL, qui se limitent à l'étude des hypercorticismes par cancer broncho-pulmonaire, indiquent cependant que dans 44 % des cas c'est le syndrome clinique de CUSHING qui a permis de découvrir la tumeur avec une précession de quelques mois au

Plus ; la découverte a été soit simultanée soit peu après la constatation de la tumeur causale. Les signes cliniques ont été, comme DE GENIES et BRICAIRE l'avaient indiqué treize ans plus tôt, des plus habituels : prise pondérale, anyotrophie, aménorrhée, douleurs osseuses, hypertension artérielle, diabète stéroïdien, troubles psychiques ; mais surtout formes habituellement graves et très évolutives, d'où désordres métaboliques sévères : alcalose hypokaliémique avec parfois hypernatrémie et hypochlorémie comme dans le syndrome de COHN, alors que ces stigmates biologiques sont rares dans le CUSHING non paranéoplasique.

L'alcalose hypokaliémique, extrêmement fréquente (90 % des cas est importante, et responsable des signes cliniques et électrocardiographiques : ce peut même représenter les signes d'appel de l'hypercorticisme par exemple la chute kaliémique au dessous de 2,5 mEq/Litre dans 50 % des cas, une réserve alcaline supérieure à 75 vol : l'hypernatrémie et l'hypochlorémie sont des signes plus contingents, de même que l'élévation du rapport K/Na total échangeable et l'hyperkaliurie.

Ces troubles métaboliques résistent souvent à l'administration de potassium, même à doses massives, à la spironolactone et aux autres diurétiques : l'alcalose hypokaliémique des hypercorticismes paranéoplasiques a donc un aspect particulier qui permet d'en soupçonner l'origine.

D'autres signes, malheureusement plus rares, constituent une association quasi-pathognomonique dans l'hypercorticisme paranéoplasique : nous voulons parler de la présence d'autres signes cliniques et biologiques endocriniens : mélanodermie, syndrome carcinoïde, bioclinique, ou biologique seulement syndrome de SCHWARTZ BARTTER, qui reproduit les effets d'une sécrétion excessive d'hormone antidiurétique, souvent en présence d'une tumeur maligne (bronchique surtout) : en somme des syndromes d'hyperfonctionnements endocriniens complexes sont ainsi rendus possibles par la présence du cancer.

Pour nous résumer, l'hypercorticisme paranéoplasique est grave, évolutif, dominé souvent par une alcalose hypokaliémique intense et rebelle, des signes endocriniens associés. Pour confirmer le diagnostic, il faut évidemment préciser les caractères biochimiques présents, par des examens dynamiques et des dosages statiques : ainsi seront en même temps confirmés et l'hypercorticisme, et son origine paranéoplasique.

Les dosages statiques concernent :

Les 17-hydroxycorticostéroïdes et des stéroïdes 17-cétogènes dans les urines. Leur augmentation est fréquente, mais non absolument constante, avec des variations assez larges parallèlement à l'évolution tumorale ; les 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques sont supérieurs à la moyenne, le taux de sécrétion du cortisol est très élevé. Les céstostéroïdes urinaires sont augmentés dans les trois quarts des cas ; dans le plasma on peut également trouver des taux très élevés ;

L'aldostéronurie est normale, ou abaissée.

Les dosages montrent donc que l'hypercorticisme est surtout réalisé par un hypercortisolisme, sans que la sécrétion des autres corticostéroïdes soit modifiée.

Les épreuves dynamiques, que BRUN et REVOL ont pratiqué dans les hypercorticismes au cours de tumeurs malignes bronchopulmonaires, et dont nous sommes tentés de transposer les résultats dans les autres localisations, en particulier pancréatique, des cancers avec Cushing, ont donné des résultats très variables d'un cas à l'autre, d'une épreuve à l'autre. Tous les types de réponse à l'ACTH sont possibles, rarement positives, le plus souvent modérées, exceptionnellement négatives.

Les réponses au test de stimulation par métopirone peuvent être négatives, ou pathologiques. Le test de freination par dexaméthasone même à dose massive ne diminue que rarement les taux de 17-OHCS urinaires et plasmatiques.

Ces éléments biologiques tant statiques que dynamiques sont en faveur d'une autonomie de l'hypercorticisme paranéoplasique ou l'hypersécrétion surrénalienne est secondaire, et distincte de l'hypercorticisme des tumeurs surrénaliennes, avec sécrétion hormonale primaire. Il s'agit donc essentiellement d'une hypersécrétion de cortisol elle-même secondaire à la production par le tissu tumoral d'une substance ACTH-like.

DE GENNES et BRICAIRE naguère, BRUN et REVOL tout récemment, ont insisté sur les hypercorticismes paranéoplasiques dégradés, réduits à une expression purement biologique, voire anatomique : hypokaliémie avec alcalose, par production en grand excès de glucocorticoïdes, tandis que sur le plan anatomopathologique, on trouve soit des métastases de la tumeur primitive, soit plus souvent d'ailleurs une hyperplasie surrénale bilatérale, parfois adénomateuse, intéressant surtout la fasciculée, soit encore une absence totale de modifications anatomiques des surrénales ; au niveau de l'hypophyse, lorsqu'un examen histologique a été pratiqué, on trouve parfois des métastases, ou des adénomes basophiles, ou plus souvent seulement des cellules de CROOK.

Pour BRUN et REVOL, les hypercorticismes dégradés paranéoplasiques comportent un bilan biologique normal, ou à la limite supérieure de la normale, au moins au début de l'évolution, mais des réponses excessives aux épreuves dynamiques à l'ACTH et à la métopirone, ce qui fait admettre une hyper-réactivité hypophyso-surrénalienne. "Tout se passe comme si normalement il n'y avait pas comme précédemment un hypercorticisme chronique et comme si l'hyper-fonctionnement des centres régulateurs survenait épisodiquement, sous l'influence de stimulus physiologique,

ou physiopathologique, susceptible d'aboutir à une hyperplasie surrénalienne". Mais en fait, entre hypercorticisme paranéoplasique vrai et hypercorticisme paranéoplasique dégradé la séparation n'est pas tranchée, puisque dans certains cas il y a dissociation entre les taux de corticostéroïdes urinaires et les taux de 17 -OH plasmatiques. La frontière entre les deux formes d'hypercorticisme paranéoplasique est d'autant moins nette qu'une hyperréactivité simple peut parfaitement entraîner une élévation à des taux anormaux de la sécrétion de cortisol. des formes intermédiaires existent, avec dissociation des anomalies biochimiques, par exemple hypercortisolémie mais taux urinaires de 17-OH et cétostéroïdes normaux. On encore, réponse au test de freination normale, et test à la métopirone perturbé.

Il reste à expliquer le mécanisme physiopathogénique par lequel s'institue un hypercorticisme vrai et permanent, ou dégradé, chez un sujet porteur d'un cancer pancréatique. Ce mécanisme à priori doit d'ailleurs être celui que l'on observe dans les hypercorticismes paranéoplasiques, quel que soit le siège de la tumeur maligne viscérale.

V. ETUDE PHYSIOPATHOGENIQUE

Le tableau d'hypercorticisme provoqué par une hypersécrétion d'ACTH à partir de tumeurs langerhansiennes pancréatiques ne différera guère de celui qui est créé par ce qu'on appelle depuis peu sécrétion ectopique d'ACTH. Toutefois selon M.E. LEVIN il existe des différences entre le tableau classique de CUSHING et celui dit paranéoplasique, cela sans doute parce que la production ectopique d'ACTH coexiste avec un état cancéreux qui en lui même modifie l'état clinique, biologique et la réactivité de l'organisme. En cas de tumeur maligne langerhansienne sécrétant des hormones aberrantes le pronostic est sombre, la survie brève, en contraste avec l'évolution plus prolongée des porteurs à cellules beta et alpha, généralement moins malignes.

Dans le cas particulier du cancer pancréatique avec hypercorticisme, l'explication pathogénique se heurte d'abord au fait que la succession chronologique des deux états ne peut être établie avec certitude, alors même qu'elle ressort des constatations cliniques. On peut toujours se demander si le cancer pancréatique a créé l'hypercorticisme, ou si les stéroïdes sécrétés en excès, dont on connaît les propriétés cancérigènes, ont favorisé et accéléré la croissance de la tumeur maligne. C'est souvent alors que l'hypercorticisme est installé que le cancer est découvert, parfois même post-mortem.

L'on peut se demander depuis combien de temps il existait, et s'il n'était pas demeuré longtemps sous une forme latente et ait débuté avant que se constitue le syndrome de Cushing. Selon FINDLEY, dont les théories sont reprises par THORN, ce pourrait être au départ une anomalie congénitale du système corticosurrénal qui donnerait lieu ultérieurement à une affection maligne, mais qui, du fait entre autres d'une hypersécrétion d'ACTH pourrait être orientée précocement vers un syndrome de CUSHING, ce qui expliquerait alors le relatif jeune âge auquel survient le cancer en cas d'hypercorticisme. Nous avons vu plus haut qu'en effet comparé à la moyenne des âges auxquels un cancer pancréatique peut survenir, en cas d'hypercorticisme paranéoplasique cet âge est sensiblement abaissé lors de la découverte du néo, comme si celui-ci avait trouvé un terrain hormonal, biochimique, particulièrement favorisant. Dans ce cas, il faudrait admettre que l'hypercorticisme a été le premier en date, et que le cancer lui a fait suite.

CROOKE avait proposé dès 1947 une intéressante hypothèse pathogénique dans laquelle le rôle de l'hypophyse était doublement responsable, d'une part du Cushing, d'autre part du cancer pancréatique, le premier provenant de la tendance tumorale au niveau de la corticosurrénale : adénome responsable ensuite de l'hypersécrétion ACTH et du syndrome de Cushing. Mais il est habituellement admis que c'est l'adénome, primitif, qui est le siège, donc la cause de l'hypersécrétion hormonale. Nous ne possédons d'ailleurs aucun éléments nous permettant d'expliquer l'action néoformatrice de la sécrétion hypophysaire et au niveau de la corticosurrénale, et au niveau du tissu langerhansien pancréatique. Plus intéressant est le fait qu'un hypercorticisme primaire prolongé entretient une hyperglycémie qui pourrait entraîner une réaction pancréatique, sous la forme de pancréatite parfois, de cancer de la glande dans d'autres cas, lésée qu'elle est par ce trouble métabolique glucidique permanent.

Il faut encore indiquer que les observations de cancer pancréatique avec hypercorticisme ont entre elles une très grande analogie, au point que l'on est tenté, avec P.BOURGEOIS de faire de cette association un syndrome autonome, comme on l'a fait pour le syndrome de ZOLLINGER ELLISON avec tumeur pancréatique ulcérogène ; ici, elle serait cancérigène, parce que d'une autre nature tissulaire et donc d'une sécrétion différente. Ce sont surtout les cellules endocrines du pancréas qui donnent lieu à la prolifération néoplasique, sans toutefois présenter de propriétés insulinogènes. Enfin on a parfois considéré l'état d'hypercorticisme comme générateur d'un stress susceptible de provoquer au niveau de tel organe, fragilisé, ou prédisposé, une réaction tissulaire s'exprimant par une prolifération maligne.

Les travaux les plus récents ont tenté d'exploiter les faits d'observation pour en tirer de plausibles hypothèses pathogéniques. DE GENIES et M.BRICAIRE, en 1962, posaient trois questions :

-1° - Hypercorticisme et cancer peuvent-ils être considérés comme deux syndromes coexistant fortuitement ? l'hypothèse est insoutenable du fait de l'espace entre les deux constatations est bref, ce qui est habituellement le cas. Leur rapport est indéniable, en particulier, pour les cancers pancréatiques, parce qu'ils sont souvent de type langerhansien, parce qu'ils apparaissent dans des conditions d'âge et de sexe inhabituelles. La coïncidence ne peut être retenue, également parce qu'une hyperplasie corticosurrénale est constatée beaucoup plus fréquemment chez les porteurs de cancer, que chez les sujets indemnes.

-2° - Existe-t-il un facteur étiologique commun entre l'hypercorticisme et le cancer ? On peut l'admettre lorsque le syndrome endocrinien précède de loin la découverte de cancer,

lorsqu'en présence d'une tumeur localisée, apparaît un CUSHING sévère et rapidement évolutif, en retenant également que le siège habituel de la tumeur maligne est un organe particulièrement exposé dans l'hypercorticisme : la pancréas en particulier. Il n'est pas rare non plus que chez un sujet décédé d'un syndrome de Cushing, on trouve des lésions pancréatiques, sous forme de kystes, abcès, nécrose focale. L'action diabétogène des corticostéroïdes pourrait rendre compte de ces lésions pancréatiques de la maladie de Cushing.

A vrai dire, rien ne permet d'affirmer avec certitude que l'hypercorticisme est en mesure d'intervenir dans l'évolution du processus néoplasique :

-3° - l'hypercorticisme peut-il être considéré comme un phénomène réactionnel, se rattachant alors aux autres expressions d'affections néoplasiques ? c'est à cette dernière théorie que l'on est tenté de se rallier en confrontant les données de la clinique, de la biologie et de l'anatomopathologie.

L'hypercorticisme se comporte le plus souvent comme un phénomène d'accompagnement, de révélation tardive, lors de la diffusion tumorale, ou même se limitant à un syndrome biologique sans manifestations cliniques, et dont la signification n'apparaît que rétrospectivement, lors de la découverte, clinique, opératoire ou nécropsique, du cancer.

Si vraiment la tumeur est la première en date, l'hypercorticisme sa conséquence réactionnelle, par quel mécanisme cet enchainement se fait-il ?

L'action directe sur l'hypothalamus de tumeurs de voisinage n'est plausible que dans un nombre très restreint de cas. Le rôle de métastases surrénales est séduisant, mais très inconstant ; le plus souvent il s'agit d'hyperplasie simple.

La notion de tress provoqué par le développement rapide

d'une tumeur maligne est peu plausible : pourquoi cette réaction est-elle si rare, au regard des innombrables cas de cancer ? Pourquoi peut-elle se produire en cas de tumeur de très faible diffusion ?

Un trouble de la conjugaison des stéroïdes serait plausible du fait de métastases hépatiques non rares ; mais les examens chromatographiques n'ont pu mettre en évidence dans le sang des composés intermédiaires ou anormaux, forme sous laquelle s'accumuleraient les stéroïdes dans la circulation.

Une dernière hypothèse est assez séduisante : certaines tumeurs malignes sont capables d'élaborer des substances ACTH-like, c'est à dire agissant directement sur le comportement hypophyso-corticosurrénal, Dans le même sens la sécrétion corticotrope hypophysaire serait augmentée sous l'action également d'une substance de type antidiurétique, transportée par voie veineuse ou lymphatique : en sa faveur plaideraient des symptômes non exceptionnellement observés : pigmentation, polyurie, polydipsie, dans ces hypercorticismes paranéoplasiques.

BRUN, REVOL et QUENEAU, reprenant récemment la question à la lumière des recherches de ces dernières années, divisent les théories pathogéniques concernant l'hypercorticisme paranéoplasique vrai, permanent, en deux périodes chronologiques : avant, et après 1962, c'est-à-dire avant et après les travaux de MEADOR :

Avant 1962, la plus intéressante des théories concernait une éventuelle activité endocrinienne des métastases surrénaliennes, par métaplasie fonctionnelle : mais cette théorie n'a pas reçu de confirmation ni histochimique, ni biochimique. De plus, si vraiment métastases surrénaliennes il y a, leur latence est habituelle, et les syndromes endocriniens peuvent au contraire prendre une allure d'insuffisance surrénale.

A partir de 1962, il a fallu tenir compte des travaux de MEADOR puis de MARKS : c'est la tumeur elle-même qui assure la sécrétion d'une molécule polypeptique proche de l'ACTH et possédant comme elle la propriété de stimuler la sécrétion des hormones glucocorticoïdes par les surrénales. C'est cette hormonogénèse ectopique que MEADOR a découvert, et que MARKS a confirmé : le tissu tumoral contient en cas d'hypercorticisme paranéoplasique une substance "ACTH-Like". Dans le cas d'une tumeur bronchique, il a été possible lors de l'irradiation thérapeutique de la lésion, de constater sa régression parallèlement à l'atténuation de l'hypercorticisme, le taux des 17-OH céto-stéroïdes urinaires tombant en cinq jours de 74 mg/24 heures à 7,6 mg/24 heures. REVOL et BRUN ont fait des constatations analogues au cours d'un traitement chimiothérapique du cancer bronchopulmonaire d'un de leurs malades, avec baisse des 17-OH urinaires de 63 mg/24 heures à 15 mg/24 heures. Pour eux, la gravité et l'évolutivité des syndromes de Cushing paranéoplasiques doivent être considérées comme dépendant de l'élévation massive de la cortisolémie secondaire à la sécrétion, par la tumeur, d'une substance ACTH-LIKE.

On sait qu'à l'hypercorticisme s'associent souvent des syndromes d'hyperfonctionnements endocriniens complexes : eux aussi trouvent leur explication pathogénique dans la sécrétion par la tumeur maligne primitive soit d'une seule molécule ayant l'ensemble des potentiels endocriniens rencontrés, soit de plusieurs molécules ayant chacune, séparément les propriétés hormonales correspondant aux expressions cliniques et biologiques observées. L'Alcalose hypokaliémique domine le syndrome biologique des syndromes de Cushing paranéoplasiques. Pourtant il ne semble pas que l'importance de cette alcalose hypokaliémique ait des rapports avec la présence et l'action hormonale du composé S, de la DOCA, de la corticostérone, de l'aldostérone. Par contre l'alcalose hypokaliémique dépendrait directement du

-- mélanodermique qui s'associent non uniquement
au syndrome d'hypercorticisme paranéoplasique. --

-29

taux de sécrétion du cortisol. rappelons que PRIVITY a réussi à établir une relation linéaire entre la kaliémie et le logarithme du taux de sécrétion du cortisol : relation qui pour BRUN et REVOL reste valable pour tous les syndromes de Cushing, quelle qu'en soit l'étiologie.

°
° °

Si la pathogénie des Cushing paranéoplasiques vrais, permanents, s'éclaire ainsi avec assez de netteté, il faut maintenant se demander comment et pourquoi les hypercorticismes dégradés peuvent être observés au cours de l'évolution de tumeurs malignes. Ici les choses apparaissent avec beaucoup moins de netteté. Jusqu'ici nous manquons de travaux centrés sur la recherche d'une éventuelle activité endocrinienne à partir de la tumeur primitive, comme on a pu le faire lorsque l'hypercorticisme paranéoplasique s'exprimait nettement par un syndrome clinique et biologique correspondant.

On peut néanmoins admettre que même dans les formes dégradées du syndrome de Cushing paranéoplasique, la tumeur maligne primitive est elle aussi dotée d'une certaine activité sécrétrice, endocrinienne, mais que cette sécrétion reste trop faible pour entraîner la réalisation du syndrome complet. Cette sécrétion doit néanmoins comporter une substance ACTH-like, ou un autre polypeptide voisin de l'ACTH, encore que moins actif sur le plan physiologique.

REVOL et BRUN retiennent ce qu'il appellent une hypothèse séduisante selon laquelle la tumeur maligne sécréterait des peptides courts, de type C.R.F. agissant sur l'anté-hypophyse par voie veineuse ou lymphatique, et suscitant une activation de la sécrétion corticotrope de l'hypophyse, ce qui, nous l'avons dit plus haut, rendrait compte également de la polyurie et de la polydipsie, de la pigmentation de type mélanodermique

HALLWRIGHT & NORTH proposent pour l'association tumeur CUSHING une explication unique : la tumeur ne stimule pas directement l'hypophyse : c'est la sécrétion par le cancer de substances ACTH-Like qui agit sur les surrénales. La surrénalectomie le plus souvent efface le syndrome de Cushing mais c'est à sa suite que peut apparaître une pigmentation, due à la libération de substances mélanogènes également secrétées par la tumeur et jusque là inhibées par la cortisone.

Ces considérations physiopathogéniques, pour intéressantes qu'elles soient, seraient sans objet pratique si elles n'orientaient pas la conduite thérapeutique. Selon le siège de la tumeur, si souvent bronchopulmonaire, on a évidemment envisagé l'exérèse chirurgicale, la radiothérapie, la chimiothérapie ; la régression de l'activité tumorale entraîne souvent, parallèlement, le recul clinique et biologique des éléments de l'hypercorticisme paranéoplasique, dont la nature est ainsi démontrée. Dans le cas particulier, la chirurgie n'est pas toujours réalisable, Resterait à agir sur le syndrome de Cushing, ce qui est évidemment peu satisfaisant, puisqu'il s'agit selon la plus grande vraisemblablement d'une symptomatologie secondaire du cancer. Le geste le plus logique est la surrénalectomie, puisque l'hypercorticisme provient d'une hypersécrétion excessive ; on a également tenté de freiner, d'inhiber la cortico-stéroïdogénèse par l'OP DD, l'aminogluthinide, (Ellipten CIBA). D'autres auteurs ont eu recours à l'amphénone B et à la métopirone, mais cette dernière, qui agit uniquement sur la biosynthèse du cortisol, et non pas sur l'hyperplasie surrénalienne et les hypersécrétions des autres stéroïdes, ne trouve pas ici une indication logique.

La corticothérapie n'est pas non plus à envisager dans les syndromes de Cushing paranéoplasiques vrais, car elle aggraverait les perturbations métaboliques en rapport précisément à la sécrétion de cortisol excessive.

Par contre, cette contre-indication parait moins formelle dans les hypercorticismes paranéoplasiques dégradés et surtout dans les hyper-réactivités hypophyso-surrénaliennes simples. Mais il s'agit là d'hypothèses, que la pratique clinique n'a pas encore été en mesure de vérifier.

VI - CONCLUSIONS

I. Il y a déjà un certain temps que l'on a pu observer, au cours de l'évolution d'une tumeur maligne, un syndrome dont les éléments cliniques et biologiques se superposent à ceux d'une maladie de CUSHING. Mais ce n'est que récemment que grâce à des possibilités accrues de dosages biochimiques et d'épreuves dynamiques, il a été possible de préciser les caractères de ces hypercorticismes, dit paranéoplasiques.

II. La plupart des cancers viscéraux sont susceptibles de s'associer à une symptomatologie d'hypercorticisme, mais avec une fréquence variable. Si en tête de liste viennent les cancers broncho-pulmonaires, les cancers pancréatiques occupent peut-être la seconde place de fréquence, surtout si l'on tient compte de la relative rareté de ces tumeurs. De plus, les cas rapportés montrent d'une part la prédominance du sexe féminin, d'autre part l'âge relativement jeune des malades présentant cette association hypercorticisme-cancer pancréatique.

III. Les hypercorticismes paranéoplasiques des cancers du pancréas offrent tout d'abord un intérêt théorique : il semble que la relation de causalité puisse être affirmée, que la tumeur parait la première en date, même si elle demeure

latente, et que ce soit sa sécrétion de substances ACTH-like qui crée l'hypercorticisme. Mais le rôle de l'hypophyse, celui de l'hypothalamus, ne sauraient être à priori écartés.

IV. Sur le plan pratique, l'hypercorticisme peut constituer un syndrome d'appel permettant de faire découvrir une tumeur latente. Des caractères particuliers de ces Cushing paranéoplasiques ont été définis, dans les formes vraies comme dans les formes dégradées du syndrome.

V. Le CUSHING para-néoplasique présente une gravité et une évolutivité particulière, et les traitements habituels sont rendus pratiquement inopérants du fait de la présence de la maladie cancéreuse sous-jacente. Sa régression lorsqu'un traitement anticancéreux est mis en oeuvre, radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie, selon la localisation de la tumeur, montre bien sa dépendance vis-à-vis d'une sécrétion tumorale, d'une hormonogénèse ectopique. Mais on ne saurait escompter une amélioration durable d'une association au pronostic très sombre

BIBLIOGRAPHIE

- ARMANDO V.E. Syndrome de Cushing et cancer du pancréas associés
Rev.Med.Valparaiso juin 1957 p. 84-94
- BALLS K.F. Functioning islet cell carcinoma of the
pancréas with Cushing's syndrome
Journ.Clin. Endocrinol. Metabol.1959 19
p. 1 134-1 142
- NICHOLSON J.T.L.
GOODMAN H.L.
TOUCHESTONE J.C.
- BENATALA A. Hypercorticisme et cancer du pancréas
thèse de Paris 1961
- BERNARD J.G. Syndrome de Cushing et pancréatite récidivante
HUGONOT R.
AZORIN D. Presse Méd. 13 février 1960 68
PEROT G.J. p. 263-264
LEFEBVRE P.
- BOUDIN G. Les syndromes paranéoplasiques
8° 96 pp.Concours méd.éditeur Paris 1961.
- BOURGEONIS P. Syndrome d'hypercorticisme et cancer pancréatique de type langerhansien
ROGE J.
CLEMENT D. Bull.Mén. Soc.Méd.hôp.Paris
MARTIN E. 19 juin 1959 25 p.665-671
DESCAMPS J.

- BRUN J. Cancers broncho-pulmonaires avec hypercorticisme vrai ou dégradé
- REVOL A.
- QUENEAU P. Presse Méd. 29 novembre 1969 77 p. 1891-1 894
- CAMBIER J. Syndrome d'hypercorticisme surrénal paranéoplasique
- Presse méd. 21 janvier 1961 69 p.111-112
- CROOKE A.C. Basophilism and carcinoma of pancréas
- journal. Path.Bact. Octobre 1946 58 p.667-672
- CROSHIER J. Trois cas d'alcalose avec hypokaliémie au cours de l'évolution de cancers. Rôle probable d'un hypercorticisme
- TIMMERMANS L. Sem. Hôp. Paris 1960 36 p. 2 516-2 518
- DE GENIES L. Les syndromes endocriniens paranéoplasiques.
- BRICAIRE H. I. Hypercorticismes et cancers viscéraux
- LEPRAT J. Presse Méd. 20 octobre 1962 70 p. 2 035-2 037
- II. Hyperthyroïdies et endocrinopathies diverses Presse Méd. 27 octobre 1962 70 p. 2.137-2 139
- DEL CASTILLO E.B. Maladie de Cushing et cancer du pancréas
- TRUCCO E. Presse Méd. 5 juillet 1950 58 p.783-785
- MANEUCCI J.
- FARRANT P.C. Increased adrenocortical activity and malignant disease
- INSLEY J. Lancet 1960 II p.434-436
- HALLWRIGHT G.P. Pigmentation and Cushing's syndrome in malignant Pancreatic tumor
- NORTH K.A.K. Journ. Clin. Endocrin. Metabol. 1964 24
- REID J.D. p.496-501
- HANZE S. Hypercorticisme paranéoplasique. Constatations biochimiques et morphologiques
- Deut. Méd. Woch. 6 mai 1966 91 p.837-843

- KEPLER E.J. Cancer pancréatique et hyperfonction
surrénalienne
Proc. Staff. Peet. Mayo clin. 1933 8
p. 102 - 110
- LAW D.J. Ectopie production of multiple hormones
LIDDLE G.W. (ACTH, MASH, gastrin) by a single malignant
SCOTT W.H. tumor)
TAUBER S.D. New Engl. Journ. Méd. 1965 273 p. 292-299
- LEVIN M.D. Endocrine syndromes associated with pancréatic
islet cell tumors
Med. Clin. North. Am. Mars 1968 52 p.295-312
- LIDDLE G.W. Non pituitary neoplasme and cushing's syndrome
ISLAND D.P. arch. Int. Méd. 1963 111 p. 471-475
HEY R.L.
- LIDDLE G.W. The ectopic ACTH syndrome
GIVENS J.P. Cancer research 1965 25 p. 1 057-1 061
NICHOLSON W.E.
ISLAND D.P.
- MEADOR C.K. Cause of cushing's syndrome in patients with
LIDDLE G.W. tumors arising from "non endocrine" tissue
ISLAND D.P. journ. Clin. Endocr. Metabol. 1962 22 p.693-701
- MOUCHET A. Pancréatite aigüe hémorragique et hormone
ALBAHARY C. Corticotropes
Presse Méd. 11 mai 1955 63 p. 706-707
- HELP W.B. Altérations of pancréatic function with
BAINWELL J.G. corticoids
HEMDRIX T.R. Bull. Johns hopkings hosp. 1962 109 p.292-301
- OGAWA M. Un cas de syndrome de Cushing provoqué par un
cancer pancréatique (japonais)
clin. Endocr. Tokyo Mai 1969 17 p.448-452

- O'NEAL L.W. Correlation between clinical patterns and pathological findings in cushing's syndrome med. Clin. North Am Mars 1968 52 p. 313-326
- PODESTA J.M. Syndrome de Cushing et cancer du pancréas endocrine associés.
Presse Méd. 14 février 1959 67 p. 316
- PREMONT H. Modifications de la fonction pancréatique par les corticoïdes
Presse Méd. 12 mai 1962 70 p. 1 183
- ROSENBERG A.A. Fulminating adrenocortical hyperfunction associated with islet cell carcinoma of the pancreas ; case report
Journ. Clin. Endocrinol. Octobre 1956 16
p. 1 364-1 374
- SAYLE B.A.
LANGE P.A.
GREEN W.O. jr Cushing's syndrome due to islet cell carcinoma of the pancreas. Report of two cases, on with elevated 5 - Hydroxy-indole acetic acid and complicated by aspergillosis
Ann. Int. Med. 1965 63 p. 58-66
- STERESCO H.
VAISLER L.
COSTNER E. Les rapports entre pancréas endocrine et corticosurrénale
IV° réunion endocrinol. Langue Française
Paris 27 juin 1957
- THIBAUT Ph. Les manifestations paranéoplasiques des affectations malignes
Presse Méd. 5 novembre 1960 68 p.1 833-1 836
- VORHERR H. Antidiurétique principal in malignant tumor extracts from patients with inappropriate ADH Syndrome
Journ. Clin. Endocrinol. Metabol. 1968 28
p. 2 162-2 170

TABLE DES MATIERES

	<u>PAGES</u>
I. INTRODUCTION	1
II. HISTORIQUE	4
III. ETUDE ETIOLOGIQUE	12
IV. ETUDE CLINIQUE	18
V. ETUDE PHYSIOPATHOGENIQUE	23
VI. CONCLUSIONS	32
BIBLIOGRAPHIE	34

-:-:-:-

VU le Président de Thèse

Signé : BRICAIRE

VU le Président de l'U.E.R.

Signé : F. DELBARRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Signé : R. MALLET

